

Ano Letivo 2015/2016

Mestrado Integrado em Medicina

Revisão Bibliográfica

**DOENÇA CELÍACA: DA PATOFISIOLOGIA E MANIFESTAÇÕES
CLÍNICAS ÀS NOVAS FORMAS DE TRATAMENTO**

Helena Maria Peres Damas Esteves

Prof. Doutora Isabel Pedroto

Porto, 2016

RESUMO

Introdução: A doença celíaca é uma patologia cada vez mais reconhecida, afetando cerca de 1% da população mundial.

Objetivos: Com esta revisão bibliográfica pretende-se sistematizar a informação publicada na literatura sobre a epidemiologia e patogénese da DC, a sua apresentação clínica e o seu diagnóstico e tratamento, bem como o seu impacto na qualidade de vida dos doentes e novas perspetivas de tratamento.

Desenvolvimento: A doença celíaca encontra-se descrita de forma sistemática desde 1888. Cursa com uma variedade de sintomas gastrointestinais e extra-intestinais, estando associada a outras patologias como a Diabetes Mellitus tipo 1, défice de IgA, tiroidite autoimune e síndrome de Down. Deve-se uma resposta imune aos péptidos de glúten em indivíduos geneticamente suscetíveis, havendo outros fatores implicados na sua patofisiologia, como as infeções e padrões alimentares na infância e gene não HLA. O seu diagnóstico baseia-se na avaliação serológica e na biópsia endoscópica da mucosa duodenal. A adoção de uma dieta isenta de glúten é o único tratamento disponível, verificando-se a persistência dos sintomas e o desenvolvimento de complicações numa minoria dos doentes. Outras hipóteses de tratamento encontram-se em investigação, como as endopeptidases, os inibidores das transaminases e os bloqueadores do recetor CXCR3.

Palavras-chave: doença celíaca, glúten, HLA-DQ2, HLA-DQ8, dieta isenta de glúten.

Abreviaturas: DC - doença celíaca; DM1 - Diabetes Mellitus tipo 1; DIG - dieta isenta de glúten; tTG - transglutaminase tecidular; LIE - linfócitos intraepiteliais; EMA - anticorpos anti-endomísio; DCR- doença celíaca refratária; LTAE- linfoma de células T associado a enteropatia.

ABSTRACT

Introduction: Celiac disease is an increasing recognized condition, with 1% prevalence in world's population.

Objectives: The aim of this review is to summarize the epidemiology, pathophysiology and management of celiac disease, as its impact on patient's life and the new treatment approaches under investigation.

Development: Systematically descried since 1888, celiac disease manifests with a range of gastrointestinal and extra-intestinal symptoms with association some others

conditions such as type 1 Diabetes Mellitus, IgA deficiency, autoimmune thyroiditis and Down's syndrome. It is due to an immune-mediated response to gluten peptides in genetically susceptible subjects. Factors other than gluten and HLA-DQ2/8 are implicated in celiac disease pathogenesis, with a possible role of childhood alimentary patterns, infections and non-HLA genes. Serologic studies and histological evaluation of endoscopy-obtain biopsy fragments are the cornerstone of the diagnostic evaluation. The institution of a gluten-free diet is the only treatment available, with only a minority of patients reporting refractory disease and complications as enteropathy -associated T cell lymphoma. Several other treatment options are currently under investigation, such as prolyl endopeptidases, transglutanimases inhibitors and CXCR3 blockers.

Key-words: celiac disease, gluten, HLA-DQ2, HLA-DQ8, gluten-free diet.

recentemente, na década de 70 do século XX, o desenvolvimento de testes serológicos permitiu um melhor diagnóstico da DC, alterando a epidemiologia da mesma.

EPIDEMIOLOGIA

A DC é a intolerância alimentar mais comum a nível mundial, afetando cerca de 1% da população mundial, com predomínio em caucasianos de ascendência europeia e do sexo feminino (2)(3). Apesar de ainda sub-diagnosticada, a sua prevalência tem vindo a aumentar ao longo das últimas décadas, devido a uma maior consciencialização clínica das suas variadas formas de apresentação, bem como graças a novos métodos auxiliares de diagnóstico(3).

A DC está associada ao consumo de glúten em indivíduos com predisposição genética (haplótipos HLA DQ2 e DQ8), sendo mais frequente em regiões onde o consumo de cereais contendo glúten e a frequência destes haplótipos é maior (4). Na população portuguesa, um estudo realizado em 2006 na região de Braga relata uma prevalência da DC em idade pediátrica semelhante à registada na população europeia (5).

A DC é uma patologia comumente associada à idade pediátrica, em que se manifesta mais frequentemente na sua forma mais clássica, com diarreia e má absorção. No entanto, o panorama tem vindo a alterar-se, devido a casos não diagnosticados em idade pediátrica e ao reconhecimento da existência de formas atípicas e silenciosas da DC.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A DC manifesta-se principalmente a nível gastrointestinal, com sintomas resultantes da alteração da absorção intestinal (tabela I) (3)(6)(8). No entanto, as manifestações extraintestinais são também frequentes podendo as mesmas chegar a ser predominantes no quadro clínico (1), já que menos de 50% dos casos diagnosticados em idade adulta apresentam sintomas primariamente intestinais (3) (6)(7)(8)(9) .

A anemia por défice de ferro, ou ocasionalmente de doença crónica ou por défice de vitamina B12, e a fadiga por ela provocada, chegam a ser a forma de apresentação da DC em 8 a 15% dos casos (7)(10), e a sua prevalência em doentes com DC pode rondar os 12 a 20% (9).

Gastrointestinais	Extraintestinais
Diarreia crónica	Défices nutricionais (ferro, folato, zinco, cálcio, vitaminas A, D, E B12 e B6)
Esteatorreia	Atraso no crescimento
Obstipação crónica	Baixa estatura
Dor e distensão abdominal	Atraso no desenvolvimento pubertário
Náuseas e vômitos	Anemia ferripriva
Anorexia	Osteoporose
Perda de peso	Alterações neurológicas
Obesidade	Úlceras aftosas
	Hipoplasia do esmalte
	Dermatite Herpetiforme
	Aumento das transaminases
	Alterações reprodutivas

Tabela I - Manifestações clínicas da DC

O défice de cálcio e vitamina D leva ao desenvolvimento de doença óssea metabólica – osteoporose ou osteopenia - com uma prevalência dependente da idade, mas que pode atingir os 50% no sexo masculino e 40% no sexo feminino (9), acarretando um risco aumentado de fraturas (11).

A DC também cursa com manifestações neurológicas, sendo a ataxia e a neuropatia periférica as mais frequentes (12). Ambas são esporádicas e idiopáticas, manifestando-se na presença de serologia positiva para DC (níveis positivos de anticorpos anti-gliadina), podendo haver ou não enteropatia associada (9) (13). A ataxia associada ao glúten tem início na meia-idade e de forma insidiosa. Apresenta-se geralmente como ataxia cerebelar, podendo também estar associada a mioclonia, tremor palatino ou coreia. Muito raramente surge como ataxia rapidamente progressiva, mimetizando alterações degenerativas cerebelares paraneoplásicas. Já a neuropatia associada ao glúten é periférica, predominantemente sensoriomotora e simétrica na sua distribuição, com uma progressão indolente (12).

A dermatite herpetiforme é patognomónica da DC e manifesta-se pela presença de um rash papulovesicular pruriginoso, com distribuição predominante nos cotovelos, joelhos, nádegas e couro cabeludo, sendo extremamente sensível à ingestão de pequenas quantidades de glúten (9)(10). Cerca de 80% dos afetados apresentam alterações histopatológicas na biópsia duodenal compatíveis com DC, mas apenas cerca de 10 a 20% apresenta sintomas intestinais e outros 20% sintomas extraintestinais (10)(14).

Uma elevação leve a moderada das transaminases ($\leq 5x$ o limite máximo dos valores normais) aquando do diagnóstico de DC verifica-se em 20 a 40% dos adultos, sendo maioritariamente assintomática e sem alterações no exame físico (10)(15). É um achado normalmente isolado, com valores normais de bilirrubina e γ -glutamilttransferase. Em casos raros, hipoalbuminemia e aumento do tempo de protrombina surgem como manifestações de má absorção severa. De referir, que a DC, provocando dano hepático *per se*, pode agravar o impacto de doença hepática crónica coexistente (15).

Alguns estudos referem que a DC também se encontra associada a alterações reprodutivas, nomeadamente atraso na menarca, amenorreia, menopausa precoce, abortamentos, bem como infertilidade masculina e feminina (6) (10). No entanto, outros não encontraram evidência de que o risco de infertilidade seja superior ao da população em geral (16), embora se verifique um risco acrescido de complicações obstétricas (17).

A DC associa-se a diversas patologias, como é o caso de Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), tiroidite autoimune, hepatite autoimune, cirrose biliar primária, défice de IgA, miocardite autoimune, cardiomiopatia dilatada, entre outros (11)(15). O facto das patologias autoimunes serem mais frequentes em indivíduos com DC é importante, dado que as mesmas agravam a clínica da DC e podem responder a uma dieta isenta de glúten (DIG) (11). A DC está igualmente associada aos síndromes cromossómicos de Turner, Williams e Down. Neste último a sua prevalência chega a ser 20 vezes superior comparativamente à população em geral (8).

O quadro clínico da DC varia consoante a faixa etária e a altura do diagnóstico (atempado ou tardio). Nas crianças predominam os sintomas de diarreia, distensão abdominal e atraso crescimento. Na adolescência, o quadro extraintestinal começa a ser o predominante, com baixa estatura, anemia e sintomas neurológicos. Já na vida adulta, os sintomas de anemia, osteoporose e fraturas, bem como as doenças autoimunes associadas são as alterações mais frequentes (3).



CLASSIFICAÇÃO

Numa tentativa de uniformizar as designações relacionadas, um grupo multidisciplinar classifica a DC tal como demonstrado na figura 1. A doença é refratária quando se verifica a persistência ou recorrência do quadro clínico de má-absorção e atrofia vilosa, apesar da adesão a uma DIG por mais de 12 meses (13).

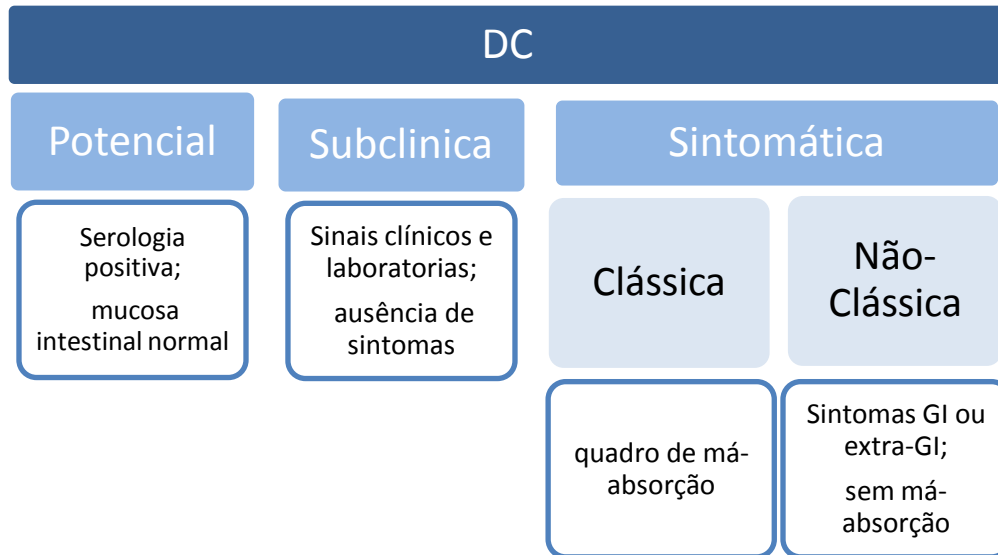


Figura 1 - Classificação da DC

PATOFISIOLOGIA

A patogénese da DC resulta da interação entre fatores genéticos, imunológicos e ambientais, desencadeada pela presença de glúten e outras proteínas de certos cereais (figura 2).

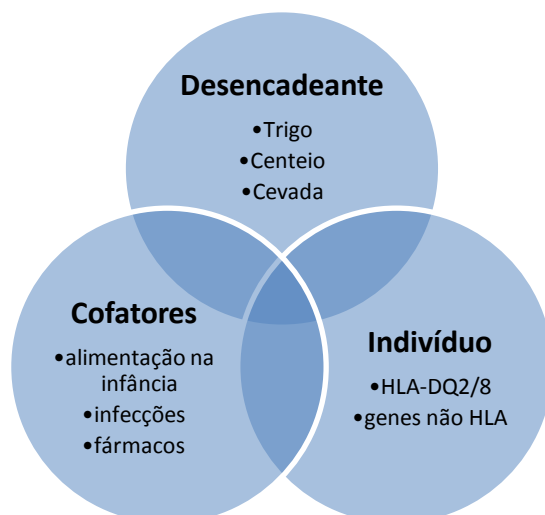
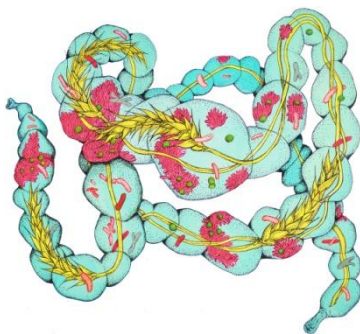


Figura 2- Patofisiologia da DC. Adaptado de (11)

O papel do Glúten

As distintas proteínas envolvidas na indução da DC são designadas de “glúten”, sendo que este termo deveria ser usado, em termos científicos, apenas, para nomear as proteínas capazes de desencadear a DC presentes no trigo. Fazem parte da composição do glúten duas frações proteicas distintas: a gliadina e a glutenina. O centeio e a cevada têm uma origem ancestral comum com o trigo, e também possuem proteínas capazes de desencadear a DC: secalina e hordelina e, respetivamente. As gliadinas, gluteninas, secalinas e hordelinas são ricas em glutamina e prolina, o que as torna resistentes à digestão proteolítica pelas enzimas gástricas, pancreáticas e enzimas libertadas pelas microvilosidades intestinais. Assim sendo, péptidos relativamente grandes e ricos em prolina e glutamina permanecem no lúmen intestinal, acabando por serem transportados através do epitélio intestinal (3) (18) (19).

Ainda não é totalmente conhecida a forma como os péptidos de glúten atravessam a barreira epitelial e chegam à lâmina própria. Por um lado, postula-se que a gliadina se ligue ao recetor das quimiocinas CXCR3, induzindo uma libertação aumentada de zonulina (20). Esta proteína está envolvida na abertura de junções de oclusão, pelo que se verifica um aumento da permeabilidade intestinal que possibilita o transporte paracelular do glúten. Por outro lado, pensa-se que o glúten pode chegar à lâmina própria por via transcelular, seja por transcitose dependente do IFN- γ , ou por retrotranscitose da IgA secretora através do recetor da transferrina CD71 (11) (18).



Tendo atravessado a barreira epitelial intestinal, os péptidos de glúten são deaminados pela transglutaminase tecidual (tTG, *tissue transglutaminase*), o que aumenta a imunogenicidade dos mesmos (3)(11) (19). A tTG é uma enzima ubíqua dependente do cálcio libertada na presença de inflamação e cuja expressão se encontra aumentada em

indivíduos com DC. Ao deamidar a glutamina a ácido glutâmico, a tTG confere-lhe carga negativa, aumentando a sua afinidade para as moléculas HLA classe II HLA-DQ2 e DQ8 presentes nas células apresentadoras de antígenos (APCs) (11).

Fatores genéticos

A DC apresenta agregação familiar, demonstrando que a mesma é influenciada por fatores genéticos, sendo os genes das moléculas HLA classe II os melhor estudados. A DC desenvolve-se apenas em indivíduos com alelos que codificam as proteínas

HLA-DQ2 ou HLA-DQ8, sendo os mesmos necessários mas não suficientes para que surja a doença (3) (15). 90 a 95% dos indivíduos apresentam a isoforma DQ2, sendo a isoforma DQ8 manifestada nos restantes 5 a 10% (18). Assim, o risco de indivíduos HLA-DQ2 e DQ-8 negativos virem a desenvolver DC é muito reduzido (19). Na verdade, 30 a 40% da população possui o haplótipo HLA-DQ2 e/ou DQ8, mas a DC desenvolve-se em apenas uma minoria destes, atingido cerca de 1% da população. Estudos sugerem que os genes HLA contribuem em cerca de 50% para a componente genética da DC, havendo necessariamente regiões não-HLA envolvidas (3) (11).

Avanços científicos e o desenvolvimento do uso de SNPs (*single nucleotide polymorphisms*) em estudos de análise genómica (GWAS, *gene-wide associations studies*) (22) permitiu demonstrar que outros *loci* estão envolvidos numa susceptibilidade aumentada à DC (tabela II).

Função	Região genética	Localização
HLA-DQ	CELIAC1	6p21
Citocinas	CELIAC2	5q31-33
CTLA4	CELIAC3	2q33
miosina IXB	CELIAC4	19p13.11
Pró-inflamatória	IL-2 IL-21	4q27
Sistema imune	CCR3, IL12A SH2B3, TAGAP, RGS1,	
	BACH2, CCR4, CD80, SOCS1,	
	ICOSLG, ZMIZ1, CD247,	
	FASLG/TNFSF4, IRF4, TLR7/8,	
	TNFRSF9, YDJC	
Específicos da DC	CCR4, CD70, ITGA4, PLEK, RUNX3,	
	THEMIS	
Alteração proteica	MMEL1, SH2B3 IRANK1	
Regiões de controlo	RUNX3, RSG1, ETS1, TAGAP,	
	ZFP36L1, IRF4, PTPRK, ICOSLG	
Efeitos pleiotrópicos	CCR1/CCR2	3p21.31
	FASLG	1q24.3
Linhagens mieloides	NFTA	
Cromatina	ZNF335	
Polaridade celular	RMD4B,	

Tabela I - Regiões genéticas associadas à DC. (11) (21)- (24)

Dubois e colegas (24) associaram algumas das regiões genéticas identificadas a 4 vias imunológicas significativas na patogénese da DC: a) desenvolvimento das células T no timo, com a ação reguladora na seleção das células T por parte do gene THEMIS, regulação do desenvolvimento dos linfócitos CD8+ pelo RUNX3, a promoção da apoptose pelo TNFRSF14 e a influência do fator de transcrição ETS1 na diferenciação da linhagem CD8+; b) detecção de mRNA viral por parte do sistema de imunidade inata, estando a esta associada a expressão do gene TLR8; c) co-estimulação ou co-inibição das células T e B, com o envolvimento dos genes CTLA4, ICOS-CD28, TNFRSF14, CD80, ICOSLG, TNFRSF9 e TNFSF4; d) produção de citocinas, quimiocinas e respetivos recetores, com o papel dos genes TNFSF18 e CCR4.

O papel do sistema imune

Os péptidos derivados do glúten, após sofrerem deamidação por parte da tTG, são reconhecidos pelas APCs e apresentados a células T CD4+ que expressem DQ2 ou DQ8. As células CD4+ são ativadas e adquirem um fenótipo Th1 induzido pelo IFN- α e pela IL-15(11), libertando diversas citocinas pró-inflamatórias (IFN- γ , IL-2 e IL-21) (18) (19) (23) (28). O IFN- γ induz um aumento da secreção de metaloproteinases da matriz (MMPs, *matrix metalloproteinase*) – nomeadamente MMP1, MMP3 e MMP12 - por parte de fibroblastos e células mononucleares da lâmina própria, provocando a degradação da matriz extracelular e da membrana basal. O IFN- γ está também associado à estimulação de linfócitos intraepiteliais (LIE) citotóxicos CD8+ (15) (28).

Apesar de as células T CD4+ reativas ao glúten desempenharem um papel central na patogénese da DC, as mesmas são necessárias mas não suficientes para provocar as leões epiteliais e atrofia vilosa características desta patologia, havendo uma importante contribuição dos LIE CD8+ (19).

Os LIE são maioritariamente células T CD8+TCR $\alpha\beta$ + (75%), com uma contribuição minoritária de células T CD8+TCR $\gamma\delta$ + (15%) e células tipo-NK (23) . Estas células normalmente expressam recetores inibitórios CD94/NKG2A. Na DC, no entanto, além de se encontrarem aumentados, os LIE expressam, sob a estimulação da IL-15 e IL-21, recetores estimuladores NKG2D e CD94/NKG2C (19) (29). Estes recetores interagem com ligandos expressos pelos enterócitos sob stress, nomeadamente as moléculas MICA, MICB e HLA-E (19). Desta interação resulta a libertação de IFN- γ e proteínas citolíticas – como perforinas e grazimas – provocando dano tecidual (23).

Os LIE vêm a sua apoptose inibida pela IL-15, o que predispõe às complicações malignas da DC posteriormente referidas (11). Esta, em conjunto com a IL-21 é também capaz de inibir a ação das células T reguladoras, permitindo o desenvolvimento e acumulação de células T CD8+ auto-reactivas, aumentando o risco de patologias autoimunes (29).

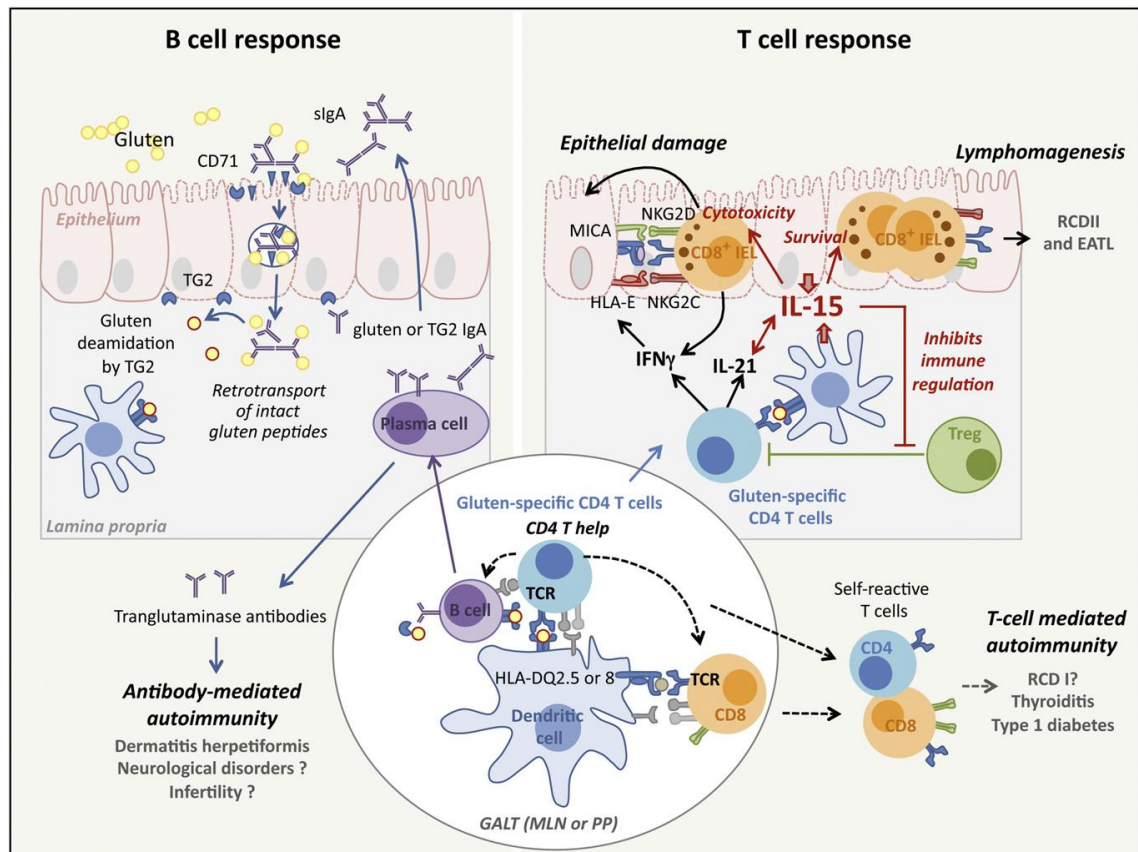


Figura 3- Mecanismos imunes associados à DC. Imagem de (26)

As células Th1 glúten-específicas estão igualmente envolvidas na ativação de células B, com a diferenciação das mesmas em plasmócitos e posterior produção de anticorpos anti-gliadina e anti-transglutaminase (anti-tTG) (11) (23) (29). Apesar de os anticorpos anti-tTG poderem inibir a ação patológica da enzima, este efeito é reduzido. Os anticorpos levam à lesão da mucosa, já que os seus depósitos na membrana basal interagem com a tTG ligada à membrana extracelular (mtTG), levando à redistribuição da actina e subseqüentes alterações no citoesqueleto dos enterócitos (11).

Certos péptidos derivados do glúten podem ativar diretamente os mecanismos da imunidade inata, induzindo lesões mucosas de forma independente das células T. O péptido p31-49 da α -gliadina aumenta a expressão de IL-15 pelos LIE, contribuindo para um maior número de ligando MICA à sua superfície independentemente da

especificidade dos recetores das células T (11) (23) (28). O péptido p31-43 acumula-se nos lisossomas, induzindo a produção de espécies reativas de oxigénio que estimulam a tTG (28) (30) .

Um estudo recente demonstrou que outras proteínas além das contidas no glúten do trigo e outros cereais, nomeadamente inibidores da α -amilase e da tripsina (ATIs, *amylase-trypsin inhibitors*) - têm capacidade para induzir a libertação de IL-8 e proteína quimiotática dos monócitos 1 através da ligação a monócitos, macrófagos e células dendríticas via Toll-like recetor 4 (TLR4) (28) (31)

Assim sendo, a patogénese da DC está associada a uma resposta da imunidade adaptativa, mas também da imunidade inata e poderá envolver mais proteínas além das proteínas vulgarmente designadas por glúten.

Cofatores ambientais

Outros fatores ambientais para além do glúten podem estar implicados na patofisiologia da DC, tais como a amamentação, a idade de introdução do glúten na dieta, a ocorrência de certas infeções e a microbiota intestinal.

Verificou-se um surto epidémico de DC na Suécia num período em que as crianças eram menos amamentadas e o glúten foi introduzido mais precocemente e em maior quantidade na dieta. Tal facto, aliado à diminuição do risco com a promoção do aleitamento materno e a introdução mais tardia do glúten, levou à noção da existência de uma associação entre os padrões alimentares na infância e a ocorrência de DC (2) (32).

Em relação ao aleitamento materno, vários estudos demonstraram um efeito protetor deste aquando da introdução do glúten na dieta (33) (34) e uma meta-análise verificou que o seu prolongamento se associa a uma redução de 52 % no risco de DC (40). Quanto à introdução do glúten, alguns estudos, indicavam a existência de um período ótimo para a introdução do glúten, entre os 4 e 6 meses, (8) (33). Contudo, outros não comprovaram tal associação (37). Duas meta-análises recentes não encontraram evidência que suporte a noção de que a introdução precoce do glúten na dieta (<4 meses) altera o risco de DC (38) (39). Não obstante, outra meta-análise sugere um aumento do risco com a introdução tardia (> 7 meses) do glúten na dieta (38). No entanto, vários estudos não encontraram evidência de que uma introdução de glúten tardia ou o aleitamento materno alterem de forma significativa a prevalência de DC em crianças em risco de desenvolver esta patologia (35) (36), sendo controverso o papel destes fatores na patofisiologia da DC.

As infecções frequentes por rotavírus na infância parecem estar associadas a um aumento do risco de DC em crianças geneticamente suscetíveis (32) (41). Estudos apontam para um possível efeito protetor da infecção por *Helicobacter pylori* (32). No entanto, um estudo retrospectivo demonstrou que as alterações histológicas e marcadores endoscópicos da doença são semelhantes em indivíduos com ou sem infecção concomitante por esse agente (42).

Os doentes com DC apresentam alterações na microbiota intestinal não totalmente normalizadas com a instituição de uma DIG, com um aumento de organismo *Bacteroides* e uma diminuição dos *Bifidobacterium*(23). Estas últimas têm um efeito protetor contra a resposta inflamatória e lesão mucosa provocadas pelos péptidos da gliadina, ao reduzir a produção de IFN- γ e aumentar os níveis de IL-10 e de inibidores das metaloproteinases da matriz (TIMP-1) (43).

Constata-se, pois, que a DC é mais do que uma resposta imune desencadeada pela gliadina em indivíduos expressando os haplótipos HLA-DQ2 ou DQ8, sendo necessários mais estudos para clarificar o envolvimento de outros factores genéticos e ambientais na sua patofisiologia.

DIAGNÓSTICO

São vários os exames auxiliares que podem ser usados no diagnóstico da DC, sendo que os testes serológicos e a biópsia por endoscopia ocupam um lugar cimeiro. Estes devem ser efetuados com o indivíduo a realizar uma dieta sem restrições e contendo glúten. São apresentados na tabela III as situações em que tais exames devem ser considerados.

Quando investigar a DC após suspeição clínica
Sintomas gastrointestinais sugestivos de DC;
Sinais e sintomas extraintestinais compatíveis com DC sem outra causa provável;
DM1 e outras patologias autoimunes associadas à DC;
Síndrome de Down
Síndrome de Turner;
Familiares em primeiro grau de indivíduos com DC

Tabela II- Indicações para proceder à investigação clínica da DC (3) (11).

A DC é comum, tratável e passível de ser diagnosticada de forma relativamente simples. Não obstante, o rastreio populacional não está indicado, pois não há evidência de que altere de forma significativa a morbilidade e mortalidade da doença,

e dado que um diagnóstico de DC e subsequente tratamento com uma DIG acarreta um alto custo económico e psicossocial (6) (11).

Testes Serológicos

A investigação de uma suspeita de DC deve iniciar-se com uma avaliação serológica, sendo os anticorpos IgA os mais sensíveis no diagnóstico da DC (3) (44).

A pesquisa de anticorpos anti-endomísio (EMA) e anti-tTG são os testes mais usados, pelas suas sensibilidade e especificidade. Apresentam similar capacidade diagnóstica e os seus valores de titulação relacionam-se com o grau de lesão na mucosa intestinal (3) (44).

O EMA liga-se ao antígeno tTG, apresentando uma sensibilidade moderada e uma alta especificidade para DC não tratada, e respondendo rapidamente à remoção do glúten da dieta. É detetado manualmente por imunofluorescência indireta, apresentando, por isso, maiores custos e variabilidade entre observadores e laboratórios (44).

Já o teste anti-tTG é altamente sensível e específico (95 e 94%), sendo realizado por ELISA e encontrando amplamente disponível. No entanto, pode apresentar até 5% de falsos-positivos em indivíduos saudáveis ou com Crohn (44).

Os anticorpos anti-gliadina caíram em desuso devido à sua menor sensibilidade e especificidade. Têm valor predito positivo baixo na população geral, ocorrendo falsos-positivos em casos de gastroenterite, úlcera péptica, refluxo gastroesofágico e doença inflamatória intestinal (44). São excecionalmente usados em crianças com menos de 18 meses (3).

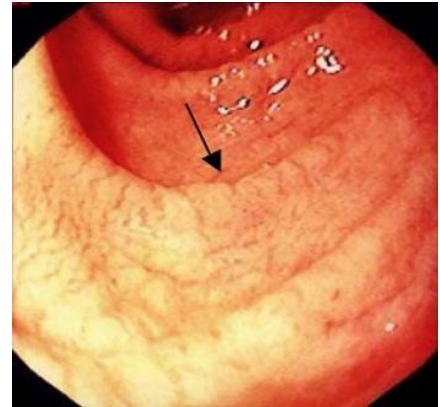
A deteção de anticorpos anti-péptidos de gliadina deaminada (anti-PGD) apresenta elevada sensibilidade e especificidade (94% e 99%) e permite uma melhor avaliação da adesão à DIG e da recuperação da mucosa (11) (44). Em crianças até aos 3 anos de idade, os seus resultados podem até ser superiores aos da pesquisa do anti-tTG, estando a sua utilização recomendada nesta faixa etária (11).

Cerca de 2.5% dos indivíduos com DC apresenta uma deficiência seletiva de IgA, não apresentando, assim, anticorpos IgA EMA e anti-tTG (3). Na suspeita de DC, alguns autores defendem que deve ser feita a quantificação da IgA sérica total simultânea à pesquisa serológica (11), enquanto que outros defendem que esta deve ser feita apenas nos casos clinicamente suspeitos em que a serologia se revelar negativa (3).

Havendo uma deficiência seletiva de IgA, procede-se à pesquisa de anticorpos IgG anti-tTG, EMA e anti-PGD (6).

Endoscopia

A endoscopia digestiva alta na DC pode revelar uma mucosa duodenal de aspeto muito variável. Os sinais de atrofia vilosa são as alterações mais frequentes - redução ou ausência das pregas duodenais, que adquiram uma conformação serrilhada; mosaicismos da mucosa, com um padrão micronodular (45). No entanto, estas alterações não são sensíveis nem específicas, podendo estar associadas a diversas patologias. Assim, o estudo endoscópico é importante essencialmente pela realização de biópsia da mucosa intestinal.



Biópsia e análise histológica

A biópsia do intestino delgado é o *gold-standard* para o diagnóstico da DC, confirmando as suspeitas diagnósticas dadas pela sintomatologia e resultados serológicos. A sua realização está recomendada em casos seronegativos com alta suspeita clínica e é dispensável em indivíduos com dermatite herpetiforme comprovada por biópsia. A maioria dos autores e sociedades científicas recomenda a obtenção de 4 a 6 fragmentos de mucosa duodenal distal (biópsias proximais à ampola de Vater contêm alterações histológicas que podem dificultar o diagnóstico) devidamente orientados, incluindo um fragmento biopsado a nível do bulbo duodenal enviado separadamente (3) (6) (44).

Histologicamente, a DC cursa com aumento do número de LIE, infiltrado inflamatório ao nível da lâmina própria, hiperplasia das criptas intestinais e atrofia vilosa. Contudo estas alterações são pouco sensíveis ou específicas, podendo ocorrer em diferentes patologias, à semelhança dos achados endoscópicos (44).

Dado o alargado espectro de alterações patológicas abarcado pela DC, surgiram diferentes classificações que procuram sistematizar a descrição do estado da mucosa duodenal. Marsh propôs em 1992 uma classificação em 4 categorias, posteriormente revista por Oberhuber e sistematizada na tabela IV. Esta tem por base o número de LIE's por 100 enterócitos (> 40), a hiperplasia das criptas e a atrofia vilosa. Em 2007,

Corazza apresenta um sistema de classificação em 3 morfologias distintas, usando os mesmos critérios que Marsh-Oberhuber (considerando que LIE > 25 por 100 enterócitos já um aumento significativo), cuja reprodutibilidade inter-observador é superior à da classificação Marsh-Oberhuber (11).

Classificação	LIE's	Hiperplasia	Atrofia	Imagem	Classificação
Marsh 0 Pré infiltrativo	Normal	-	-		
Marsh 1 Infiltrativo	>	-	-	a)	Corazza A
Marsh 2 Hiperplásico	>	+	-		
Marsh 3 Destrutivo	>	+	3a-Leve 3b - moderada 3c - total	3a- b) 3c-c)	Corazza B1
Marsh 4 Atrófico	>	-	Total		Corazza B2

Tabela III - Classificação Marsh-Oberhuber e de Corazza.

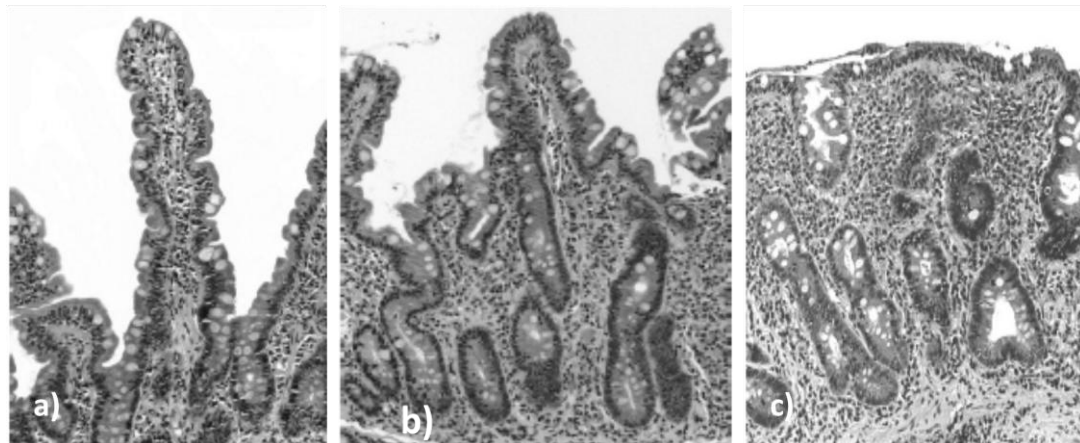


Figura 4- Microscopia da mucosa duodenal: a) Marsh1; b) Marsh3a; c) Marsh3c (41)

Genotipagem

A genotipagem HLA DQ2/DQ8 é útil para excluir o diagnóstico de DC devido ao seu elevado valor preditivo negativo (superior a 99%). É efetuada em indivíduos em risco (como familiares em 1º grau e doentes com DM tipo 1), em casos de discordância entre os resultados serológicos e histológicos, ou em indivíduos cuja investigação diagnóstica é iniciada já sob uma DIG(3) (44).

Outros exames complementares

Indivíduos sob DIG com serologia positiva e HLA-DQ2/8 positivos, com histologia não compatível com DC devem ser submetidos a uma prova de provação com glúten. São ingeridas 3g de glúten por dia durante duas semanas, realizando testes serológicos em seguida. Se estes forem negativos, a prova poder-se-á prolongar por mais 6 semanas, repetindo a serologia às 8 semanas (46).

Testes de avaliação da permeabilidade intestinal, como a medição da D-xilose sérica ou urinária não estão recomendados no diagnóstico de DC pela falta de sensibilidade e especificidade (47). A deteção de anticorpos anti-tTG salivares ou fecais também não é recomendada (8) (47).

Alguns estudos abrem portas para uma possível utilização dos níveis da proteína CXCL11 e dos fragmentos de mRNA TNFSF e TNFSF13B como marcadores da doença (48), bem como da presença de anticorpos ASCA (anti- *Saccharomyces cerevisiae*), OmpW (anti- *Bacteroides caccae* TonB-linked outer membrane protein) e I2 (anti- *Pseudomonas fluorescens*-associated sequence) (49).

Recentemente verificou-se o desenvolvimento de técnicas endoscópicas que permitem uma melhor visualização e identificação das zonas com atrofia, podendo as mesmas ser aplicadas no diagnóstico da DC e deixando antever uma redução do número de fragmentos necessários por biópsia (figura 5 e tabela V) (11) (44).

Não obstante os avanços científicos, mais estudos são necessários acerca do diagnóstico da DC com recurso a estas técnicas mais dispendiosas e menos disponíveis (56), pelo que a endoscopia convencional continua a ser o método mais utilizado para a realização de biópsia da mucosa duodenal.

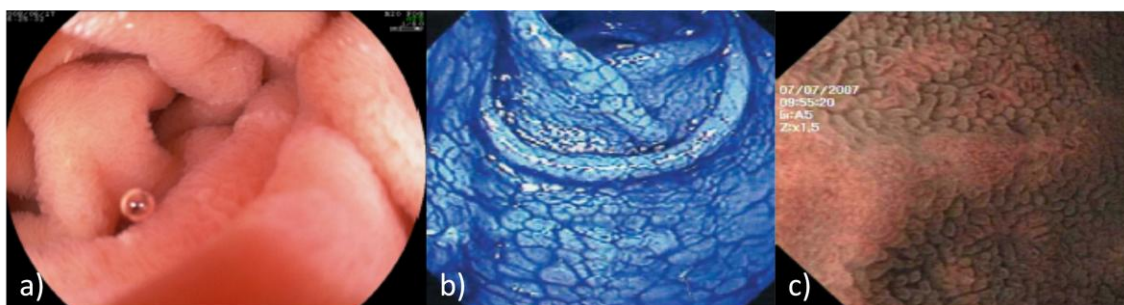


Figura 5- Imagens endoscópicas da mucosa duodenal com recursos à técnica de: a) water-immersion; b) cromoendoscopia com azul de metileno; c) cromoendoscopia ótica com NBI (45)

Técnica	Características	Aplicação
Water immersion	Instilação de água após aspiração do ar duodenal	Diminuição do número de fragmentos de biopsia
Cromoendoscopia	Corantes (Azul de metileno, índigo carmim)	Resultados similares à endoscopia convencional
Cromoendoscopia ótica	NBI (<i>Narrow Band Imaging</i>) através de filtros de luz	Visualização do padrão microvascular: detecção e caracterização da atrofia com maior acuidade
FICE	Cromoendoscopia virtual	
Endoscopia de ampliação melhorada	Associada à cromoendoscopia e instilação de ácido acético	Sensibilidade superior à endoscopia convencional incluindo em lesões dispersas
Tomografia de Coerência Ótica	Técnica oftalmológica com recurso à luz, semelhante ao modo B da ecografia	Útil na avaliação das camadas proximais da parede GI
Endomicroscopia confocal	Avaliação microscópica com recurso a agentes fluorescentes e raios laser	Diagnóstico e exclusão da DC <i>in vivo</i> . Orientação de biopsia em casos de lesões dispersas
Enteroscopia	Por cápsula ou por balão	Intolerância à endoscopia e serologia positiva. Diagnóstico de complicações da DC em casos refratários

Tabela IV - Novas técnicas endoscópicas (45)

Guidelines

A abordagem diagnóstica nos casos em que se suspeita de DC passa pela avaliação serológica e histológica. Contudo, as *guidelines* internacionais divergem quanto ao número e localização das biópsias a realizar, o papel da genotipagem e a avaliação sistemática dos valores totais de IgA sérica, tal como é sistematizado na tabela VI.

Diagnósticos Diferenciais

Apesar de o trigo poder estar associado a diversas patologias alérgicas, estas apresentam sintomatologia distinta da DC. Contudo, várias pessoas apresentam uma sensibilidade ao glúten com sintomas similares aos da DC sem que cumpram os critérios de diagnóstico da mesma.

	BIÓPSIA	HLA-DQ2/8	SEROLOGIA
ESPHGAN	Dispensável com clínica e anti-tTG > 10 x VLS ≥5 (≥4 DD + ≥1 Bolbo)	Exclusão da DC. Indivíduos de grupos de risco	IgA anti-tTG ou EMA e IgA sérica total. IgG anti-PGD se déf. IgA
ACG	Necessária ≥5 (≥4 DD + 1-2 Bolbo)	Exclusão da DC. Casos sob DIG sem diagnóstico. Não recomendado em grupos de risco (exceto sind. Down)	IgA anti-tTG se > 2 anos; Associar anti-PGD se <2 anos. IgA sérica total só na suspeita de déf IgA
BSG	Necessária ≥4 (DD + ≥1 bolbo)	Exclusão da DC. Casos sem resposta a DIG Indivíduos de grupos de risco	IgA anti-tTG ou EMA; IgA sérica total por rotina IgG anti-PGD.
AGA	Necessária 4-6 (DD)	Exclusão de DC Não recomendado em grupos de risco	Não recomenda avaliar a IgA sérica total por rotina
WGO	Recomendada 4-6 (3-4 DD + ≥1 Bolbo)	Exclusão de DC	IgA anti-tTG ou EMA; IgG anti-PGD

Tabela V - Guidelines de diagnóstico da DC. VLS- valor limite superior; DD - duodeno distal (8) (56) (57) (58)

Esta entidade clínica (NCGS - *non-celiac gluten sensitivity*) não se associa a sinais de atopia e cursa com biópsia duodenal normal e anticorpos anti-tTG ou EMA negativos, ou de alergia ao trigo (59). Sintomas extraintestinais como alterações do comportamento, dor osteoarticular, câibras, cefaleias são mais prevalentes que na DC (60). Trata-se de um diagnóstico de exclusão, verificando-se melhoria sintomática com DIG (61). Estes indivíduos toleram uma maior quantidade de exposição ao glúten do que aqueles com DC, e não apresentam risco de complicações a longo prazo (62).

Tal como referido anteriormente, as características histopatológicas da DC (atrofia das vilosidades e infiltrado linfocitários) não são exclusivas da DC, estando associadas a diversas patologias (tabela VII) (3)(44)(62)(63).

Causas de atrofia das vilosidades intestinais

Doença inflamatória intestinal
 Sobrecrecimento bacteriano
 Giardíase
 Enteropatia autoimune
 Doença de Crohn
 Linfoma
 Enterite r dica
 Doença de Whipple
 Tuberculose
 Gastroenterite eosinofílica
 Enteropatia associada ao VIH
 Imunodeficiência comum variável
 Síndrome Zollinger-Ellison
 Duodenite péptica
 Intolerâncias alimentares
 Fármacos (ex:olmesartan)

Tabela VI- Diagnósticos Diferenciais de Atrofia Vilosa**TRATAMENTO**

Atualmente o único tratamento eficaz na DC é a total abolição da ingestão de glúten e a adesão a uma DIG por toda a vida (3) (9). Cerca de 95% dos indivíduos com DC responde com melhoria sintomática num espaço de dias a semanas (3). A resposta histológica é mais demorada, surgindo após vários meses e sendo apenas parcial em cerca de 50% dos indivíduos (3) (44).



Os doentes com DC devem então abolir a ingestão de qualquer alimento com trigo, centeio e cevada e derivados, pois a ingestão diária de 50mg de alimentos contendo glúten   lesiva (58). De salientar, contudo, que estes valores estão sujeitos a variação inter-individual

(11). A aveia deve também ser evitada nos casos severos ou limitada a 50 a 60 gramas por dia nos casos moderados a leves, devido à presença de glúten por

contaminação (3) (44). Apesar de aumentar a absorção de ferro, fibra, tiamina e zinco, o risco de contaminação cruzada na aveia é muito elevado, pelo que a sua inclusão numa DIG não é consensual (59). Também a ingestão de amido de trigo é controversa sendo admitido na composição de alimentos rotulados como isentos de glúten na Europa, mas proibido nos EUA (59).

Nos primeiros 3 meses sob DIG, deve ser evitado o consumo de produtos lácteos. A atrofia vilosa provoca uma diminuição dos níveis de lactase e consequentemente uma intolerância secundária à lactose que reverte ao fim desse tempo (3).

Uma especial atenção deve ser dada à leitura dos rótulos, nomeadamente de alimentos processados, por forma a evitar a ingestão involuntária de glúten em alimentos que sofreram contaminação cruzada. Presentemente tem-se um maior cuidado na correta identificação dos produtos com e/ou sem glúten.

É considerado pelo Codex Alimentarius isento de glúten, qualquer alimento naturalmente sem glúten ou com menos de 20 partes por milhão de glúten resultantes de contaminação cruzada (60) (61).

Mais ainda, certos medicamentos podem conter traços de glúten nos seus excipientes (61).

Não obstante o seu valor terapêutico na DC, uma DIG não é inócua, tendo impacto na vida do indivíduo a nível nutricional, cardiovascular, psicológico, económico e social.

Nutricionalmente, está associada a certos desequilíbrios, pois certos alimentos isentos de glúten, nomeadamente o pão, são mais energéticos, possuem menos um terço de proteínas e o dobro do conteúdo lipídico comparado com produtos com glúten, tendo também uma maior quantidade de sódio e menos fibras (62).

Um estudo revelou não só um risco aumentado de obesidade e sobrepeso, como também de desenvolvimento de síndrome metabólica e esteatose hepática em indivíduos adotando uma DIG. Indivíduos não ingerindo glúten registaram valores de tensão arterial quatro vezes superiores ao dos controlos e um risco quase 5 vezes superior de hiperglicemia, apesar de não existirem diferenças significativas no perfil lipídico. Outros estudos apresentam resultados contraditórios no que diz respeito à incidência da obesidade e alterações no perfil lipídico associadas à DIG (63) (64).

Além das alterações nutricionais, uma DIG acarreta o consumo de produtos alimentares que são mais caros, que não se encontram tão facilmente disponíveis e que muitas vezes não são tão saborosos ou de textura tão agradável. Além disso,

limita a vida social e a realização de refeições fora de casa, bem como em viagem (61). Um estudo revelou que a adesão a longo-termo a DIG acarreta um impacto moderado nas atividades sociais. Os sujeitos dedicam maior tempo e atenção à comida e sua preparação, alimentam-se mais em casa, sentindo-se por vezes ansiosos, isolados e frustrados. (65).

As morbilidades psicossociais associadas à DC (como a depressão e ansiedade) podem surgir ainda antes do diagnóstico, pela persistência sintomática. Além de se tratar de uma patologia crónica, as várias restrições inerentes à DIG, afetam as relações sociais diárias, verificando-se um aumento de 80% no risco de desenvolvimento de depressão em doentes com DC (63).

SEGUIMENTO CLÍNICO

A DC é uma doença crónica, necessitando de uma monitorização e acompanhamento a longo-prazo, nomeadamente para avaliar a adesão terapêutica à DIG.

Os doentes devem ser reavaliados 3 a 6 meses após o diagnóstico, e posteriormente com uma periodicidade anual (63). É importante questionar acerca da evolução sintomática e realizar exames complementares (figura 6). Devem ser verificados os valores das aminotransferases hepáticas da fosfatase alcalina. A avaliação da adesão terapêutica através do estudo serológico só pode ser efetuada se existir um registo de valores anormais dos mesmo prévio ao início do tratamento. Habitualmente são atingidos valores próximos do normal ao fim de 3 a 12 meses (44) (50) (66).

Um nova biopsia não é mandatária, devendo ser considerada em doentes que não apresentam resposta clínica e/ou serológica, para exclusão ou diagnóstico de complicações associadas à DC (50).

Défices nutricionais	Patologia Auto-imune	Adesão terapêutica
<ul style="list-style-type: none"> • hemograma • folato sérico • ferritina • vitamina B12 • Cálcio • 25-OH-VitD 	<ul style="list-style-type: none"> • Glucose sérica • TSH • T4 livre 	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-tTG • Anti-PGD • EMA

Figura 6- Exames complementares de diagnóstico no seguimento clínico da DC

COMPLICAÇÕES E PROGNÓSTICO

Alguns indivíduos com DC (cerca de 5%) apresentam persistência dos sintomas ou reaparecimento dos mesmos apesar de uma DIG (3). Nestes casos tal pode dever-se a um errado diagnóstico inicial, a incumprimento terapêutico ou ingestão de pequenas quantidades de glúten ocultas ou a complicações da DC: DC refratária (DCR-9, jejunoileite ulcerativa e linfoma de células T associado a enteropatia (LTAE) (11).

A DCR define-se pela persistência (DCR primária) ou reaparecimento (DCR secundária) de sintomas associada a atrofia vilosa apesar de 6 a 12 meses de cumprimento de uma DIG (3). A sua prevalência é desconhecida, podendo estar presente em 10-18% dos casos de DC não responsiva em centros de referência, mas em apenas 0.7 a 1.47% em estudos coorte populacionais (64). É mais prevalente em mulheres e a partir dos 50 anos. Pode ser classificada em 2 tipos (tabela VIII) de acordo com o fenótipo dos LIE presente - negativos para os normais marcadores de superfície (CD3-CD4-CD8-) e positivos para a expressão de CD3 intracitoplasmático (CD3e+) - bem como na deteção de cadeias TCR- γ (65) (66). A DCR2 associa-se também à trissomia 1q22-44 e a uma maior percentagem de indivíduos com homozigotia para HLA-DQ2, tendo um prognóstico, com uma sobrevivência entre 40 a 58% aos 5 anos (65) (66) (67). Tal deve-se ao desenvolvimento de LTAE, sendo a DCR2 considerada por muitos uma condição pré-maligna (70).

Alterações	Tipo 1	Tipo 2
Células T aberrantes	$\leq 10\%$ dos LIE	$>50\%$ dos LIE
Rearranjo clonal TCR-γ	Não	Sim
Anomalias cromossómicas	Não	Sim
Homozigotia HLA-DQ2	Pouco comum	Comum
Jejunoileite ulcerativa associada	Raro	Comum
Resposta a imunossupressores	Sim	Não
Risco de LTAE	Baixo	37-60% aos 5 anos
Taxa de mortalidade	Aumentada	$<50\%$ aos 5 anos

Tabela VII - DC Refratária.

O tratamento da DCR centra-se nos corticosteroides, como a prednisolona e budesonido, com remissão clínica e recuperação das alterações da mucosa na DCR1 na maioria dos indivíduos (75%) com DCR2. A dependência dos corticosteroides é

frequente, recorrendo-se nesses casos a outros fármacos imunossupressores, como a azatioprina, ciclosporina e infliximab (64)(65) (66)(67).

A DCR2 é resistente à maioria das abordagens terapêutica, podendo haver resposta clínica e histológica ao alemtuzumab (anti CD52) e à cladribina. Contudo, estes estão associados a um aumento do desenvolvimento de LTAE (65).

A jejunoileíte ulcerativa pode surgir como evolução da DCR2, caracterizando-se por estenoses da parede intestinal resultantes de múltiplas ulcerações. Cursa com um quadro de abdómen agudo com dores abdominais, diarreia, distensão e febrícula, estando associada a uma taxa de mortalidade elevada por obstrução, hemorragia e perfuração intestinal (11). O seu tratamento é muitas das vezes cirúrgico (65).

O LTAE afeta principalmente o intestino proximal, em homens com mais de 60 anos. Manifesta-se por perda de peso, dor abdominal, diarreia, hemorragia, febre, supres noturnos e aumento da LDH. Verifica-se a presença de nódulos ulcerados multifocais, nomeadamente mesentéricos, associados a estenoses e perfuração, com uma taxa de sobrevivência que não ultrapassa os 20% aos 2 anos (11)(64). Em 80 a 90% dos casos, a LTAE caracteriza-se por uma citomorfologia CD103+CD30+CD6- e por trissomia 1q e 5q. Dado o risco de evolução para LTAE recomenda-se um follow-up anual ou semestral nos doentes com DCR1 e 2, respetivamente (64). DCR2, idade aumentada e atrofia vilosa total ao diagnóstico, bem como valores de albumina sérica $\leq 3.2\text{g/dl}$, hemoglobina $\leq 11\text{g/dl}$ são fatores de risco para a linfomagenese (64) (66). A quimioterapia e subsequente transplante de medula são as únicas opções terapêuticas para o LTAE(3).

Mais ainda, a DC está associada a um risco aumentado de mortalidade, nomeadamente devido a um risco de neoplasias duas vezes superior ao da população geral, não só de linfoma não-Hodgkin (LTAE), mas também de adenocarcinoma do delgado, orofaringe e esófago. (3) (44) (11). Uma meta-análise recente revelou uma associação estatisticamente significativa entre a DC e o risco de neoplasias no esófago e delgado, sendo a mesma nula em relação ao cancro colorrectal, hepático, gástrico e pancreático, com um risco de neoplasias gastrointestinal aumentado em 60% (68).

Portanto, uma percentagem dos indivíduos com DC é refratária ao tratamento e desenvolve complicações que podem chegar a ser fatais.

NOVAS PERSPECTIVAS

O tratamento da DC tem a DIG como pedra basilar. Dado o impacto a ela inerente, esforços têm sido feitos para encontrar novas soluções e tratamentos para a DC (Figura 7).

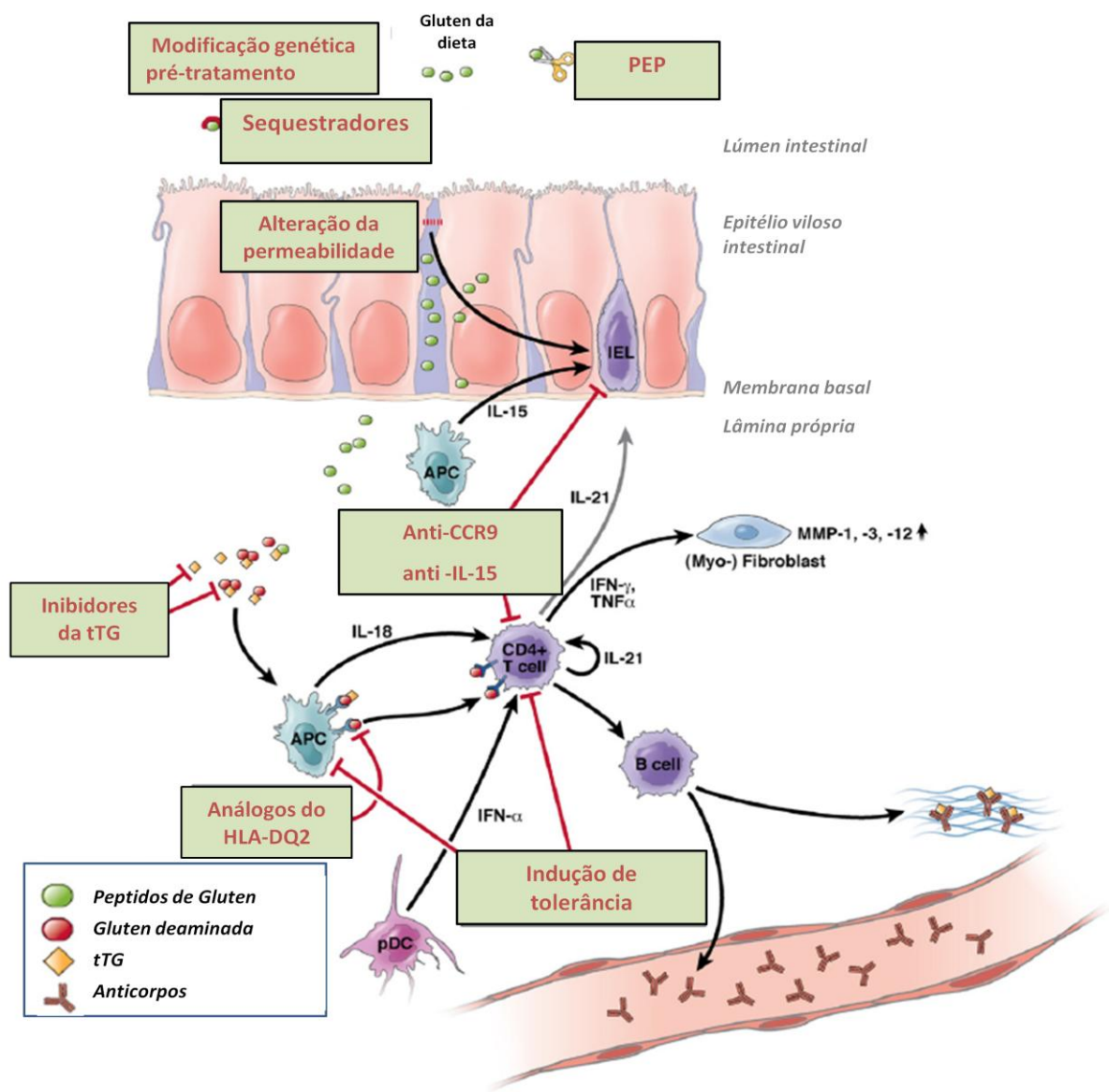


Figura 7 - Novos tratamentos para a DC. Adaptado de (69)

Uma das abordagens investigadas consiste no desenvolvimento de terapias intraluminais que permitam uma redução da imunogenicidade do glúten ou o seu sequestro por forma a evitar que o mesmo atravessa o epitélio intestinal (72). A modificação genética trigo através da deleção de certos genes codificadores da gliadina, ou o pré-tratamento da farinha recorrendo à adição de *Lactobacilli* aquando da fermentação, permite reduzir a resposta imune desencadeada após a sua ingestão.

No entanto, as questões económicas e sociais inerentes à necessidade de ingestão de produtos alimentares distintos mantêm-se (11) (72). O polímero BL-7010 não absorvível foi recentemente alvo de um ensaio clínico de fase 1 como sequestrador do glúten a nível luminal (72).

Uma forma de tratamento bastante atrativa e amplamente estudada consiste na inativação de péptidos imunogenicamente ativos com recurso a terapêutica enzimática por via oral. Vários organismos produzem endopeptidases da prolina (PEP, *prolyl endopeptidases*), como o *Aspergillus niger* (AN-PEP) (73). A combinação de uma PEP obtida a partir do *S.capsulata* com uma endopeptidase derivada da cevada germinada (ALV003) foi testada num ensaio clínico de fase 2a. Apesar de o ALV003 atenuar a lesão mucosa induzida pela ingestão diária de 2g de glúten, não se associa a melhorias sintomáticas (72). Uma outra combinação de endopeptidases (STAN1) encontra-se sob um ensaio clínico de fase 2 (72).

A inibição da permeabilidade intestinal ao glúten impediria que o mesmo atravessa-se o epitélio intestinal. Foi desenvolvido um análogo da zonulina (AT-1001, ou acetato de larazotido) que reduz a permeabilidade das junções oclusivas a nível local, bloqueando os recetores CXCR3. Apesar de reduzir a permeabilidade paracelular em estudos *in vitro*, estudos em humanos não conseguiram demonstrar uma diminuição significativa da permeabilidade intestinal, possivelmente devido à ausência de inibição do transporte transcelular (75). Contudo, um estudo recente em doentes com persistência dos sintomas apesar da DIG há mais de um ano obteve resultados promissores, verificando uma redução significativa dos sintomas gastrointestinais e extraintestinais (76). Esta ocorre com doses de 0.5mg mas não doses superiores, um efeito dose-dependente inverso já relatado noutros ensaios (75). Não obstante a possibilidade de um aumento da qualidade de vida, o AT-1001 tem um curto período de ação e sendo necessárias diversas tomas diárias, concomitantemente com a manutenção de uma DIG.

O envolvimento do sistema imunitário na patofisiologia da doença tem sido também alvo de investigação terapêutica. Encontra-se em estudo o desenvolvimento de uma vacina peptídica administrada por via intradérmica (NexVax2) para induzir tolerância oral ao glúten (72).

A inibição da transaminação é também uma hipótese terapêutica, tendo já sido identificados diversos inibidores. Duas moléculas irreversivelmente inibidoras da tTG (R283 e R281) foram testadas em culturas de células intestinais humanas com DC. Ambas reduziram a activação das células T2 e Treg e reduziram o dano da barreira

epitelial induzido pela gliadina. Contudo, não evitaram a infiltração dos LIE, a apoptose celular ou a liberação de anticorpos anti-tTG. Mais ainda, o R281 demonstrou ser capaz de reduzir o transporte da gliadina mediado pela IgA (77). Apesar de ser uma abordagem promissora, a inibição da transaminação deve ser seletiva para a tTG e para os seus feitos a nível intestinal, já que a família das transaminases é ampla e a tTG expressa de forma ubíqua, desempenhando diversas funções (70) (77).

O bloqueio dos recetores HLA-DQ2 com recurso a análogos é também uma hipótese de tratamento que se encontra sob investigação (69) (72).

De igual modo, a possibilidade de recorrer a terapias biológicas tem sido alvo de estudo. Um antagonista do CCR9 (CCX282-B) demonstrou bloquear a migração de células T para a mucosa intestinal, estando a ser avaliada a uma aplicação para a DC além de outras patologias (9)(70)(72). Também os antagonistas da IL-15 (AMG714) poderão a ser uteis no tratamento, nomeadamente das complicações da DC (3)(70).

Verificou-se igualmente a promoção da tolerância ao glúten pela inoculação de helmintas (*Necator americanus*) com manutenção ou melhoria dos índices de toxicidade do glúten em indivíduos submetidos à ingestão de pequenas quantidades do mesmo (72)(78). Outras áreas de investigação envolvem a inibição da resposta imune através da administração de IL-10 recombinante (11).

Os novos tratamentos sob investigação dificilmente substituirão uma DIG. No entanto, podem vir a ter um papel na melhoria sintomática dos casos refratários, bem como minorar os efeitos adversos da ingestão inadvertida de pequenas quantidades de glúten por contaminação cruzada.

CONCLUSÃO

Apesar de já se conhecer a base patofisiológica da DC, há ainda campo para mais investigação por forma a esclarecer o papel de várias moléculas e mecanismos imunológicos, bem como de diversos genes e cofatores ambientais na génese da doença. O quadro de apresentação da DC tem vindo a alterar-se, com uma prevalência cada vez menor de um quadro típico de má-absorção intestinal. Novas técnicas têm sido exploradas para o seu diagnóstico. Contudo, este continua a basear-se nos achados serológicos e histológicos. O tratamento implica a adoção de uma DIG durante toda a vida, o que numa minoria dos casos não evita a persistência dos sintomas e o desenvolvimento de complicações. Espera-se que na próxima década o paradigma da DC venha a alterar-se, fruto do aperfeiçoamento de novas técnicas de diagnóstico e, principalmente, pelo desenvolvimento de novas formas de terapêutica.

BIBLIOGRAFIA

1. **Freeman, Hugh J.** Celiac Disease: A Disorder Emerging from Antiquity, Its Evolving Classification and Risk, and Potential New Treatment Paradigms. *Gut and Liver*. Janeiro de 2015, Vol. 9, No. 1, pp. 28-37.
2. **Accomando, S. e Cataldo, F.** The global village of celiac disease. *Digestive and Liver Disease*. Maio de 2004, Vol. 36, pp. 492-498.
3. **Green, Peter H.R. e Cellier, Christophe.** Celiac Disease. *New England Journal of Medicine*. Outubro de 2007, Vol. 357, 17, pp. 1731-1743.
4. **Tonutti, Elio e Bizzaro, Nicola.** Diagnosis and classification of celiac disease and gluten sensitivity. *Autoimmunity Reviews*. Janeiro de 2014, Vol. 13, pp. 472-476.
5. **Antunes, Henedina, et al.** Primeira Determinação de Prevalência de Doença Celíaca numa População Portuguesa. *Acta Medica Portuguesa*. 2006, Vol. 19, pp. 115-120.
6. **Kelly, Claran P., et al.** Celiac Disease: Clinical Spectrum and Management. *Gastroenterology*. 2015, Vol. 148, pp. 1175-1186.
7. **Husby, S., et al.** European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *JPGN*. 2012, Vol. 54, 1, pp. 136-160.
8. **Green, Peter H. R., Lebwohl, Benjamin e Greywoode, Ruby.** Celiac Disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2015, Vol. 135, 5, pp. 1099-1106.
9. **Green, Peter H. R.** The Many Faces of Celiac Disease: Clinical Presentation of Celiac Disease in the Adult Population. *Gastroenterology*. 2005, Vol. 128, 4, pp. S74-78.
10. **Pelkowsi, Timothy e Viera, Anthony.** Celiac Disease: Diagnosis and Management. *American Family Physician*. 2014, Vol. 89, 2, pp. 99-105.
11. **Sabatino, Antonio Di e Corazza, Gino Roberto.** Coeliac Disease. *Lancet*. 2009, Vol. 373, pp. 1480-1493.
12. **Hadjivassiliou, Marios, et al.** Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurology*. 2010, Vol. 9, pp. 318-330.
13. **Ludvigsson, Jonas F., et al.** The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013, Vol. 62, pp. 43-52.
14. **Zone, John.** Skin Manifestations of Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2005, Vol. 128.
15. **Rubio-Tapia, Alberto e Murray, Joseph A.** The Liver in Celiac Disease. *Hepatology*. 2007, Vol. 46, 5, pp. 1650-1658.
16. **Dhalwani, Nafeesa N., et al.** Women With Celiac Disease Present With Fertility Problems No More Often Than Women in the General Population. *Gastroenterology*. 2014, Vol. 147, pp. 1267-1274.

17. **Saccone, Gabriele, et al.** Celiac disease and obstetric complications: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. Fevereiro de 2016, Vol. 21, 2, pp. 225-234.
18. **Kagnoff, Martin F.** Overview and Pathogenesis of Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2005, Vol. 128, pp. S10-18.
19. **Kupfer, Sonia S. e Jabri, Bana.** Celiac Disease Pathophysiology. *Gastrointestinal Endosc Clin N Am*. 2012, Vol. 22, 4.
20. **Lammers, Karen, et al.** Gliadin Induces and Increase in Intestinal Permeability and Zonulin Release by Binding to the Chemokine Receptor CXCR3. *Gastroenterology*. 2008, Vol. 135, pp. 194-204.
21. **Ricaño-Ponce, Isis, Wimenga, Cisca e Gutierrez-Achury, Javier.** Genetics of celiac disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2015, Vol. 29, pp. 399-412.
22. **Dubois, PC., et al.** Multiple common variants for celiac disease influencing immune gene expression. *Nat Genet*. 2010, Vol. 42, pp. 295-302.
23. **Sollid, Ludvig M. e Lie, Benedicte A.** Celiac Disease Genetics: Current Concepts and Practical Applications. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2005, Vol. 3, 9, pp. 843-851.
24. **Luiana, Alessandro, Villella, Valeria e Vasaturo, Angela.** Lysosomal accumulation of gliadin p31-43 peptide induces oxidative stress and tissue transglutaminase-mediated PPAR γ downregulation in intestinal epithelial cells and celiac mucosa. *Gut*. 2010, Vol. 59, pp. 311-319.
25. **Pozo-Rubio, Tamara, et al.** Immune Development and Intestinal Microbiota in Celiac Disease. *Clinical and Developmental Immunology*. 2012, Vol. 2012.
26. **Berger, Jeroen van, et al.** Local Communication Among Mucosal Immune Cells in Patients With Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2015, Vol. 148, 6, pp. 1187-1194.
27. **Meresse, Bertrand, Malamut, Georgia e Cerf-Bensussan, Nadine.** Celiac Disease: An Immunological Jigsaw. *Immunity*. 2012, Vol. 36, pp. 907-9189.
28. **Junker, Yvonne, Zeissig, Sebastian e Kim, S.J.** Wheat amylase trypsin inhibitors drive inflammation via activation of toll-like receptor 4. *JEM*. 2012, Vol. 209, 13.
29. **Lebwohl, Benjamin, Ludvigsson, Jonas e Green, Peter H.R.** The Unfolding Story of Celiac Disease Risk Factors. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014, Vol. 12, 4, pp. 632-635.
30. **Silano, Marco, Agostoni, Carlo e Guandalini, Stefano.** Effect of timing of gluten introduction on the development of celiac disease. *World Journal of Gastroenterology*. Abril de 2010, Vol. 16, 16, pp. 1939-1942.

31. **Noris, Jill, et al.** Risk of Celiac Disease Autoimmunity and Timing of Gluten Introduction in the Diet of Infants at Increased Risk of Disease. *JAMA*. 2005, Vol. 293, 19, pp. 2343-2351.
32. **Akoberg, A.K., et al.** Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child*. 2006, Vol. 91.
33. **Vriezinga, S.L., et al.** Randomized Feeding Intervention in Infants at High Risk for Celiac Disease. *The New England Journal of Medicine*. Outubro de 2014, Vol. 37, 14, pp. 1304-1315.
34. **Pinto-Sanchez, M.I., et al.** Gluten Introduction to Infant Feeding and Risk of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr*. 2016, Vol. 168, pp. 132-143.
35. **Szajewska, H., Shamir, R. e Chmielewska, A.** systematic review with meta-analysis: early infant feeding and coeliac disease- update 2015. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015, Vol. 41, pp. 1038-1054.
36. **Lionetti, Elena e al, et.** Introduction of Gluten, HLA Status, and Risk of Celiac Disease in Children. *The New England Journal of Medicine*. outubro de 2014, Vol. 371, 14, pp. 1295-1303.
37. **Carin Andrén Aronsson, et al.** Age at Gluten Introduction and Risk of Celiac Disease. *Pediatrics*. Fevereiro de 2015, Vol. 135, 2.
38. **Stene, Lars, et al.** Rotavirus Infection Frequency and Risk of Celiac Disease Autoimmunity in Early Childhood: A Longitudinal Study. *Am J Gastroenterol*. 2006, Vol. 101, pp. 2333-2340.
39. **Lasa, Juan, et al.** Helicobacter pylori prevalence in patients with celiac disease: results from a cross-sectional study. *Arq Gastroenterol*. 52, 2015, Vol. 2.
40. **Golfetto, Lisléia, et al.** Lower Bifidobacteria Counts in Adult Patients With Celiac Disease On Gluten-Free Diet. *Ar Gastroenterol*. 2014, Vol. 51, 2.
41. **Harris, Lucinda, et al.** Celiac disease: clinical, endoscopic and histopathologic review. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2012, Vol. 76, 3.
42. **Ianiro, Gianluca, et al.** Current technologies for the endoscopic assessment of duodenal villous pattern in celiac disease. *Computers in Biology and Medicine*. 2015, Vol. 65, pp. 308-14.
43. **Leffler, Daniel A., Schuppan, Detlef e Pallav, Kumar.** Kinetics of the histologic, serologic and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease. *Gut*. 2013, Vol. 62, 7, pp. 996-1004.
44. **Rubio-Tapia, Alberto, et al.** American College of Gastroenterology Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*. 2013, Vol. 108, 5, pp. 656-677.
45. **Bragde, Hanna, Jansson, Ulf e Fredrikson, Mats.** Potential blood-based markers of celiac disease. *BMC Gastroenterology*. 2014, Vol. 176, 14.

46. **Viitasalo, Liisa, et al.** Early Microbial Markers of Celiac Disease. *J Clin Gastroenterol.* 2014, Vol. 48, 7, pp. 620-624.
47. **Ludvigsson, Jonas, et al.** Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from British Society of Gastroenterology. *Gut.* 2014, Vol. 63, pp. 1210-1228.
48. **Rostom, Ala, Murray, Joseph e Kagnoff, Martin.** American Gastroenterological Association (AGA) Institute Technical Review on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology.* 2006, Vol. 131, pp. 1981-2002.
49. **Bai, Julio, et al.** World Gastroenterology Organisation Global Guidelines on Celiac Disease. *J Clin Gastroenterol.* 2013, Vol. 47, 2.
50. **Fassano, Alessio, et al.** Non Celiac Gluten Sensitivity. *Gastroenterology.* 2015, Vol. 148, pp. 1195-1204.
51. **Sapone, Anna, et al.** Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Medicine.* 2012, Vol. 10, 13.
52. **Elli, Luca, Branchi, Federica e Tomba Carolina.** Diagnosis of gluten-related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *World Journal of Gastroenterology.* 2015, Vol. 21, 23, pp. 7110-7119.
53. **Kabbani, Toufic, Vanga, Rohini e Leffler, Daniel.** Celiac Disease or Non-Celiac Gluten Sensitivity? An Approach to Clinical Differential Diagnosis. *The American Journal of Gastroenterology.* 2014, Vol. 109, pp. 741-746.
54. **DeGetani, Marisa, Tennyson, Christina e Lebwohl, Benjamin.** Villous Atrophy and Negative Celiac Serology: a Diagnostic and Therapeutic Dilemma. *The American Journal of Gastroenterology.* 2013, Vol. 108, pp. 647-653.
55. **Catassi, Carlo, et al.** A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr.* 2007, Vol. 85, pp. 160-166.
56. **Kupper, Cynthia.** Dietary Guidelines and Implementation for Celiac Disease. *Gastroenterology.* 2005, Vol. 128, pp. S121-127.
57. **Collin, P, et al.** The safe threshold for gluten contamination in gluten-free products. Can trace amounts be accepted in the treatment of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004, Vol. 19.
58. **See, Jacalyn A., et al.** Practical insights into gluten-free diets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015, Vol. 12, pp. 580-591.
59. **Miranda, J, et al.** Nutritional Differences Between a Gluten-free Diet and a Diet Containing Equivalent Products with Gluten. *Plat Foods Hum Nutr.* 2014, Vol. 69, pp. 182-187.
60. **Tortora, R., et al.** Metabolic syndrome in patients with coeliac disease on gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015, Vol. 41, pp. 352-359.

61. **Barone, M, et al.** A comparison of nutritional status between adult celiac patients on a long-term, strictly gluten-free diet and healthy subjects. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2016, Vol. 70, pp. 23-27.
62. **Silvester, J.A, et al.** Living gluten-free: adherence, knowledge, lifestyle adaptations and feelings towards a gluten-free diet. *J Hum Nutr Diet*. 2016, Vol. 29, pp. 374-382.
63. **Zingone, Fabiana, et al.** Psychological morbidity of celiac disease: A review of the literature. *United European Gastroenterology Journal*. 2015, Vol. 3, 2, pp. 136-145.
64. **Kochhar, Gursimran Singh, et al.** Celiac disease: Managing a multisystem disorder. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2016, Vol. 83, 3.
65. **Rubio-Tapia, Alberto e Murray, Joseph A.** Classification and Management of Refractory Celiac Disease. *Gut*. 2010, Vol. 59, 4, pp. 547-557.
66. **Malamut, George Afchain, et al.** Presentation and Long-Term Follow-up of Refractory Celiac Disease: Comparison of Type I with Type II. *Gastroenterology*. 2009, Vol. 131, pp. 81-90.
67. **Rubio-Tapia, Alberto, et al.** Clinical Staging and Survival in Refractory Celiac Disease: A Single Center Experience. *Gastroenterology*. 2009, Vol. 136, pp. 99-107.
68. **Al-Toma, A, et al.** Survival in refractory coeliac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma: retrospective evaluation of single-center experience. *Gut*. 2007, Vol. 56, pp. 1373-1378.
69. **Schuppan, Detlef, Junker, Yvonne e Barisani, Donatella.** Celiac Disease: From Pathogenesis to Novel Therapies. *Gastroenterology*. 2009, Vol. 137, pp. 1912-1933.
70. **Han, Yuehua, et al.** Association Between Celiac Disease and Risk of Any Malignancy and Gastrointestinal Malignancy - a Meta-analysis. *Medicine*. 2015, Vol. 94, 38.
71. **Sollid, Ludvig M e Khosla, Chaitan.** Future therapeutic options for celiac disease. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*. 2005, Vol. 2, 3, pp. 140-146.
72. **McCarville, Justin L, Caminero, Alberto e Verdu, Elena F.** Pharmacological approaches in celiac disease. *Current Opinion in Pharmacology*. 2015, Vol. 25, pp. 7-12.
73. **Lähdeaho, Marja-Leena, et al.** Glutenase ALV003 Attenuates Gluten-Induced Mucosal Injury in Patients With Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2014, Vol. 146, pp. 1649-1658.
74. **Khaleghi, Shahryar, et al.** The potential utility of tight junction regulation in celiac disease: focus on larazotide acetate. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2016, Vol. 9, 1, pp. 37-49.

75. **Leffler, Daniel A, et al.** Larazotide Acetate for Persistent Symptoms of Celiac Disease Despite a Gluten-Free Diet: A Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2015, Vol. 148, pp. 1311-1319.
76. **Sulic, Ana-Marija, et al.** Transglutaminase as therapeutic target for celiac disease. *Expert Opinion Therapeutic Targets*. 2014, Vol. 19, 3.
77. **Croese, John, et al.** Experimental hookworm infection and gluten microchallenge promote tolerance in celiac disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2015, Vol. 135, 2, pp. 508-516.
78. **Freeman, Hugh J.** Celiac Disease: A Disorder Emerging from Antiquity, Its Evolving Classification and Risk, and Potential New Treatment Paradigms. *Gut and Liver*. Janeiro de 2015, Vol. 9, 1, pp. pp 28-37.
79. **Coleman, Ciara, et al.** Common polygenic variation in coeliac disease and confirmation of ZNF335 and NIFA as disease susceptibility loci. *European Journal of Human Genetics*. 2016, Vol. 24, pp. pp. 291-297.
80. **Garner, Chad, Ahn, Richard e Ding, Yuan Chun.** Genome-Wide Association Study of Celiac Disease in North America Confirms FRMD4B as New Celiac Locus. *PLoS ONE*. 2014, Vol. 9, 7.
81. **Trynka, G., et al.** Dense genotyping identifies and localizes multiple common and rare variant association signals in celiac disease. *Nat Genet*. 2011, Vol. 43, pp. 1193-1201.
82. **Masci, E, et al.** Optical coherence tomography in the diagnosis of coeliac disease: a preliminary report. *Gut*. 2006, Vol. 55, pp. 579-592.
83. **Masci, Enzo, et al.** Pilot study on the correlation of optical coherence tomography with histology in celiac disease and normal subjects. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2007, Vol. 22, pp. 2256-2260.
84. **Pellisé, Maria e Panés, Julián.** Confocal Endomicroscopy in Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2011, Vol. 140, 3, pp. 1097-1099.
85. **Valitutti, Francesco, et al.** Narrow band imaging combined with water immersion technique in the diagnosis of celiac disease. *Digestive and Liver Disease*. 2014, Vol. 46, pp. 1099-1102.
86. **Singh, R, et al.** Narrow-band imaging in the evaluation of villous morphology: a feasibility study assessing a simplified classification and observer agreement. *Endoscopy*. 2010, Vol. 42, 11, pp. 889-894.
87. **Cellier, C., et al.** ICCEConsensus for Celiac Disease. *Endoscopy*. 2005, Vol. 37, pp. 1055-1059.